

Le infezioni del SNC possono interessare

- le meninges e il rivestimento: MENINGITE
- il parenchima cerebrale: ENCEFALITE
- l'asilo spinale: MYELITI
- lo spazio diffuso: MENINGOENCEFALOMIELITE

Il SNC può anche essere colpito da focolai infettivi localizzati al cervello o al midollo, ASSCESSI, o sistemamente: ASCISSI ed EMPYEMA SUBDURALE

MANIFESTAZIONI DELLE INFEZIONI DEL SNC

- Febbre
- Cefalea
- Alterazioni dello stato mentale
- Segni neurologici focali

Le cause più frequenti di meningite sono virali ("meningite asettica")

e batteriche

- *Haemophilus influenzae* (45%)
- *Streptococcus pneumoniae* (38%) - pneumococco
- *Neisseria meningitidis* (34%) - meningococco
- < 1 mese: *Streptococcus agalactiae*
- 1 mese-4 anni, HI
- 5-29 anni: HHV

Cause meno comuni di meningite acuta sono rappresentate da conduttori non infettivi

- LES
- Farmaci antiinfiammatori non steroidei,
- Sindrome di Behçet

MEMINGITE BATTERICA ACUTA

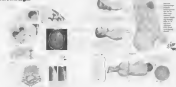
Caratteristiche cliniche precoci: febbre, fontanelle, irritabilità, rigori, preservazione dello stato mentale, nel assenza di segni di localizzazione di papilledema

In alcuni casi confusione, ottundimento, coma



Condizioni predisponenti

Infezioni delle vie respiratorie, della mucosa, dei seni paranasali, interventi neurochirurgici



MEMINGITE BATTERICA

Incidenza: 50-100/100.000/anno 70% < 5 anni

Neonati: E. coli, streptococchi, pseudomonas, listeria

Fattori importanti: età del paziente, malattie concomitanti, infezione nosocomiale e di comunità

Individui splenectomizzati o con asplenia: *felicitemper* SP

Traumi cranici o interventi neurochirurgici: *stafilo*, *G+*

Immunodepressi o anziani: *G- enterici*, *LM*, *SP*

Manifestazioni cliniche

Nei bambini: febbre ($>38.5^{\circ}\text{C}$),

rigidità nucale (77%), letargia, cefalea, vomito, fotofobia

Leucocitosi periferica

Pressione liquorale $>300\text{ mmH}_2\text{O}$ e PIC $>600\text{ H}_2\text{O}$

Crisi epilettiche nel 30-40% dei casi nei primi giorni

Rush maculo-papulare: probabile meningococcemia o

malattia virale

La presenza di petecchie o porpora al tronco o

estremità inferiori è suggestiva di meningococcemia

Paralisi di nervo cranico, della nuotata' oculare,

segni focali, atassia ci presentano nel 10%, in

conseguenza di aracnoidite, >PAC, encefalite.

50% positività di SAGNI (stargia, confusione,

oripapillite).



Adulto: Infezione delle vie aeree superiori e segni meningei

Causa più frequente: S.P

Cause predisponenti: ORU, sinusiti, alcolismo, diabete

Anziani: febbre, disorientamento, stupore, riga (50%), cefalea (10%)

*Distinguere tra rigidità nuotale (collo rigido alla flessione ma non alla rotazione

laterale), rigidità cervicale (da spondilosi) e spertono (Parkinson).

Approccio diagnostico

Neuroimaging prima della puntura lombare solo in

presenza di cona, papilledema, disturbi focali

CSF: 1) pressione CSF (200-500 mm H2O) (in <180)

2) pleocitosi con 50-50.000 leucociti per mm3

3) neutrofilia

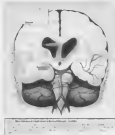
4) aumento proteico e riduzione del glucosio

5) batteri allo striscio e crescita alle colture

6) PCR

Culture ematiche positive nel 40% dei casi

Test sierologici per antigenemia batteriche (H, NM, SP)



MENINGITTI VIRALI E MENINGITE ASETTICA

Meningite asettica si riferisce a sindrome clinica di infiammazione meningea

dove non vengono identificati i comuni agenti batterici nel liquor

Implicita nella definizione sono le benignità e l'assenza di segni parenchimali.

La maggior parte è da virus, batteri, micoplasma, funghi

Altre cause: malattie autoimmuni, farmaci, tumori

Enterovirus (70 sierotipi di Picornaviridae comprendenti polio, coxsackie, echo)

La sintonologia varia con l'età del paziente

Neonati: malattia sistemica da possibile contaminazione transplacentare.

Febbre, vomito, rash, anorexia, rigidezza nucale e bulging.

Infestazioni sistemiche: necrotiche epatiche, miocardite, e miocardite.

Morbilità e mortalità del 70% e 30%.

Febbre biliosa (sugni costituzionali-infezione-meningite)

Adulti: cefalea, fotofobia, vomito e anorexia con meningite, discesa, mal di

Durata: 3 settimane

CSF: 100-1200 cellule con PMN all'inizio con profilo linfocitario dopo 8-48 ore

Trattamento: immunoglobulina.

CAUSE NON INFETTIVE

LES

Come manifestazione iniziale e durante l'evoluzione (2-4% dei pazienti) con cefalea, febbre e rigidità nucale

Piccolissimi liquori con PMN e linfociti (50-40.000)

Tra alcuni pazienti la manifestazione viene seguita da NSAID.

NSAID sono stati collegati a meningite in pazienti con artrite reumatoide, Sjogren

Farmaci

Immunoglobuline, carbamazepina, citosina arabinoside, antileptici (rispondono agli steroidi)

Piccolissimi pericardite, da sintomo sistemico, pericardite

Meningite di Mollaret

Meningite ricorrente caratterizzata da episodi ricorrenti di meningite asettica con intervalli asintomatici tra gli episodi.

Sintomi fulminanti con febbre alta, grave cefalea, alterazioni mentali.

Piccoli liquori asettici con cellule mononucleari peggiori.

Studi recenti hanno mostrato un legame con HSV

MENINGITTI SUBACUTE E CRONICHE (MSC)

Si manifestano nel corso di settimane, mesi, anni

I sintomi possono essere fluttuanti, nel qual caso possono essere confuse con le meningiti acute ricorrenti.

Solamente nelle MSC cefalea, febbre, rigidità nucale e alterato stato di coscienza possono

consigliare a quelli delle forme acute, il decorso è differente

L' infetto è graduale, spesso senza evidenti condizioni predisponenti

La febbre e/ o meno prominenti mentre prevalgono la disuria, ed i

segni neurologici focali

Cause infettive: tubercolosi, criptosporiosi, acrobacteriosi, co-trimossoloni e toxoplasmosi

Non infettive: LES, sarcoidosi, meningite carcinomatosa



ACCESSI GENERALI

Cause: batteri, micobatteri, funghi, parassiti (protozoi, elminti)

Incidenza: 0.4-0.9 casi per 100.000 (aumentata in pazienti immunosoppressi)

Fattori predisponenti: HIV, terapie immunosoppressive, interventi neurochirurgici, traumi, mastoiditi, otomiti, infezione dentaria, cause sistemiche (endocardite e batteriemia)

Letalità: 30% dei casi per meningiti, 30% per disseminazione ematogena

Infezioni patogeniche sono condizione-dipendenti

Terapie immunosoppressive: diuretici (ES, stomacali); steroidi, sono funghi (aspergilli e candida)

HIV-TM, Toxoplasma

Interventi neurochirurgici e traumi cranici: Neoflogismo acuto e il asplenia, bacilli D

Diffusione per contatto e da foci periferici (meningiomi, metastasi, seni) diagnosticati: asplenia, polmonite (aumentati a bacilli G+)

Diffusione ematogena metastasi cerebrali tendono a essere asplenia, periferici (foci A+) foci a distanza (foci, seni, seni) (batteri e polmonite)

Stadio precoce: meningite non necrotica infettiva periferica, necrosi centrale, asplenia

Stadio tardivo: capsule attorno al centro necrotico con asplenia di Rindfleisch e necrosi/infiammazione



MANIFESTAZIONI CLINICHE

Cefalea, più frequente

Febbre e alterato livello di coscienza spesso assenti

Segni neurologici dipendono dalla sede e possono essere sfumati per giorni/vertigine

Disturbi comportamentali in pazienti con asplenia frontali o temporali e destra

Asplenia del tronco o cervelletto: paralisi dei nervi cranici, disturbi della masticazione, oppure infarto e alterato stato mentale da Mincroglia

Cio asplenia nel 20% dei pazienti all'esordio

Manifestazioni cliniche più evidenti con l'aumento delle dimensioni e dell'edema (spesso mascherati dalla sedazione o dalla infezione sistemica)

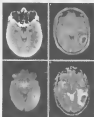
Patient con diffusione sistemica ematogena presentano all'esordio segni sistemici

Diagnosi differenziale: tumori, stroke, meningite, asplenia epidurale, asplenia subdurale, infarto cerebrale primitivo in HIV

DIAGNOSI STRUMENTALE

TAC: massa con contrasto: sede, numero e localizzazione degli ascessi

RMN: differenziazione da masse tumorali e cistiche



A (TAC): ascesso parietale sinistro con centro ipodensico, anello iperdenso ed area clinicamente ipodensa (edema)

B (RMN T1 con mezzo): ascesso ipointenso, enhancement ad anello delle pareti, con zona circostante ipointensa (edema)

C (Diffusion-weighted MRI) (grado di diffusione dell'acqua)

D: Apparent diffusion coefficient imaging

COMPLICAZIONI E OUTCOME

Rottura dell'ascesso nel sistema ventricolare ed in ventricolo (spesso con idrocefalo) con associate alte mortalità (27-55%); estrema per drenaggio esterno

Idrocefalo: frequente in ogni ascesso della fossa cranica posteriore

Disturbi di coscienza: crisi e coma

Terapia corticosteroidi: ascesso

ENCEFALITI ACUTE

La sindrome clinica delle encefaliti coinvolge molte caratteristiche con le meningiti, tra le quali spesso oculare, acuta, forma di meningoencefalite.

Nella coltura primarie da arbovirus o enterovirus sono presenti segni istologici di malattia con riassoni e vacuole

L'encefalite può essere focale e diffusa e cronica.

Alterazione delle funzioni corticali superiori

Crisi generalizzate

Crisi focali (herpes)

Cause non virali: Rickettsia, Mycoplasma, Bartonella, Whipple, Toxoplasma

ENCEFALITE CRONICA

Inizio graduale, poco febbre, evoluzione in settimane/mesi

Cause di meningoencefalite: virali

DNA virus: herpes simplex virus (HSV1, HSV2), altri herpes virus (HHV6, EBV, VZV, citomegalovirus), adenovirus

RNA virus: influenza virus, enterovirus, poliovirus, morbilli, rosolia, parotite, rabbia, arbovirus, retrovirus (HIV)



ENCEFALITE DA HERPES SIMPLEX

La famiglia degli herpesvirus umani (HHV) comprende l'herpes simplex (HSV-1 e HSV-2), varicella-zoster (VZV), Epstein-Barr (EBV), citomegalovirus (CMV), HHV-6, HHV-8, HHV-7, HHV-9.

Caratteristica: abilità di rimanere latenti nei neuroni gangliari (HSV, VZV) e nei linfonodi (EBV).

HSV-1 (herpes orofaciale) è responsabile per la maggior parte dei casi di encefalite nell'adulto con emorragie pericettali e necrosi almonarchiche a livello dei lobi temporali medialti e frontobasali.

HSV-2 (genitale) causa encefalite sporadica nel neonato ed in alcuni casi sporadici.

HSV-1 e HSV-2 associati con mielite.

HSV-2 è responsabile di meningite nell'adulto (ed encefalite benigna), al solito in concomitanza con infezione genitale sporadica. I meccanismi del danno cellulare sono probabilmente mediati dal virus e dal sistema immunitario.

In 1/3 dei casi PEE è il risultato di infezione primaria
In 2/3 è causata da una infezione ricorrente, e riattivazione di una infezione latente cerebrale.

L'HHV è stato ritrovato in circa il 35% di casi autopsici senza evidenza di malattia neurologica. L'infezione cerebrale avviene attraverso il trasporto del virus via VNC e il nervo olfattorio. Frequenza: 1-4 casi all'anno; infezione di bambini. Mortalità: 70% nei casi non trattati, 10-20% nei casi trattati; deficit neurologici moderati e severi nel sopravvissuti.



L'EE è una malattia subacuta che causa segni generali e di disfunzione focale del SNC.

Sei sono i segni tipici includono: febbre, cefalea, disturbi di tipo psichiatrico, epilessia, crisi epilettiche focali e generalizzate, disturbi di memoria, deficit motori focali, vomito, aumento papilloedema.



ACCIDENTI CEREBRALI

Cause: batteri, micobatteri, funghi, parassiti (protozoi, elminti).

Incidenza: 6,4-8,9 casi per 100.000 (aumentata in pazienti immunosoppressi).

Fattori predisponenti: HIV, terapie immunosoppressive, interventi neurochirurgici, lesioni, metastasi, aneurismi, infezione sistemica, cause iatrogeniche (vasculopatia e batteriemia).

Riserva: SNC dei cani per convulsioni, 30% per disseminazione emorragica.

Microrganismi patogeni semi-sensibile-dipendenti.

Terapia immunosoppressiva: trapianti di organi, chemioterapia. Incidenza: 80% lesioni lesive e cariche.

HIV-TSC, Toxoplasma.

Interventi neurochirurgici e lesioni cerebrali: Neuroblastoma, aneurismi, epilessia, lesioni G. Diffusione per contatto di lesi perenni (glioblastoma, meningioma, schwannoma, glioma, meningioma, schwannoma, glioma).

Diffusione emorragica: metastasi cerebrali (adenocarcinoma e di altri carcinomi), polmonite (infarto A-V), lesi a distanza (leucemia, linfoma, metastasi), infarto cerebrale e polmonite.

Studio post-mortem: cerebri con processi infiammatori per lesioni, necrosi cerebrali, edema.

Studio Border: oppure prima al centro per la cura dei tumori e successivamente al centro per la cura dei tumori.

MANIFESTAZIONE CLINICA

Cefalea più frequente

Febbre e alterato livello di coscienza spesso assenti

Segni neurologici dipendono dalla sede e possono essere sfumati per giorni/settimane

Disturbi comportamentali (in pazienti con ascessi frontali o temporali e destra)

Assenti del tronco o del vertebre parali di nervi cranici, disturbi della marcia, oppure cefalea e alterato stato mentale da idrocefalo

Crisi epilettiche nel 25% dei pazienti all'esordio

Manifestazioni cliniche più evidenti con l'aumento delle dimensioni e dell'edema (spesso risolvibili della riduzione o della lesione sottostante)

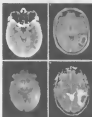
Pazienti con diffusione batterica meningea presentano all'esordio segni sistematici

Diagnosi differenziale: tumori, stroke, meningiti, ascessi extracraniali, emorragie subdurali, brucella cerebrale primitiva in HIV

DIAGNOSI STRUMENTALE

TAC cranio con contrasto, serie, numero e localizzazione degli ascessi

RMN: differenziazione di masse tumorali e cistiche



A (TAC): ascesso peritumorale sinistro con centro ipodensico, anello ipodensico ed area circostante ipodensa (edema)

B (RMN T1 con gadolinio): anello ipodensico, enhancement del anello della parete, con zona di contrasto (ipointensia edema)

C (DWI): ascesso ipointensico (gradi di diffusione dell'acqua)

D: Apparent diffusion coefficient (ADC) map

COMPLICAZIONI E OUTCOME

Rotture dell'ascesso nel sistema ventricolare causa in ventricoli (spesso con idrocefalo)

con ascesso alta mortalità (27-65%) correlata per drenaggio esterno

Idrocefalo: frequente in negli ascessi della fossa media posteriore

Disturbi di coscienza, crisi o stato

Temple corticosteroidi ed edema

TARGET MOLECOLARI NEURONALI NELLE ENCEFALITI PARAINFEZIOSE E AUTOIMMUNI

CITOPLASMATICO/NUCLEARE SNAPTIC INTRACELLULARE DI SUPERFICIE



TANIGUCHI ASSOCIATE AD AUTOANTIBODY ANTIPROTEIN MACROPHAGE PLASMA

November 2002

BINDERAS ASSOCIATE AD AUTOANTICORPI ANTIPROTEINE DI SUPERFICIE /IMMARTONE

[illegible]

Lancaster, 2001]

ENCICLOPEDIA AUTOMOBILISTICA

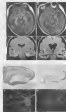


Encefalite con anticorpi anti-NMADR

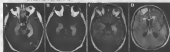
- **Quattro clinici**
 - 90% donne giovani (<30 aa)
 - Fase prodromica: cefalea, febbre
 - Fase psichiatrica: ansia, depressione, agitazione, insonnia, palcosi, allucinazioni, alterazioni comportamentali, paranoia, disturbi di memoria, alterazioni del linguaggio
 - Fase con disturbi del movimento e disturbi di coscienza (10-20 giorni): ridotti livelli di coscienza, disordine oro-facciale, corea, miocloni, rigidità, catatonie, crisi epilettiche
 - Iperventilazione e instabilità autonoma che comportano il peggioramento clinico

Encefalite con anticorpi anti-NMADR

- RMN: 50% anomalie FLAIR transfrontali (Ippocampi)
- LCS: 50% modesti pleocitosi (24 linfoc), 33% ↑ proteina, 25% bande oligoclonali
- EEG: 50% alterato
- ANA, TPO nel 10%
- Isterotoma ovarico (9-35% dei casi)
- risponde a immunoterapia (steroidi, IVIg, plasmaferesi)
- recidive 25%



ENCEFALITE LIMBICA



LG1

LGI1 è una proteina di membrana che regola il livello presinaptico i canali del potassio Kv1.2 postsinaptico AMPAR

Anti- LGI1 e Caspr2 sono associati tra gli anticorpi anti-complesso VGRC

Cio è noto che LGI1 e Caspr2 sono associati a sindromi definite, mentre gli anticorpi anti-complesso VGRC sono non sempre specifici e possono essere riscontrati anche in malattie non autoimmuni come CID

Uno studio su LCS di 45 casi di CID definita non mostra la presenza di anti-LGI1 e Caspr2



Lancet, Neurology 2012

Encefalite limbica con anticorpi anti- LG1

- E' la seconda causa di encefalite autoimmune dopo anti-NMADR
Colpisce più frequentemente maschi di mezza età o anziani
- Esordio con deficit di memoria breve termine, confusione, crisi epilettiche frequenti, iposintetismo nel 60% dei casi
- Crisi anticipatorie o concomitanti focali/brevi/toniche o distoniche
L'individuazione precoce e il trattamento di queste crisi con immunoterapia possono prevenire l'evoluzione dell'encefalite
- Alcuni pazienti presentano disturbi comportamentali del tipo RSM
- L'evoluzione subacuta del declino cognitivo pone la diagnosi differenziale con malattie di Creutzfeldt-Jakob
- Meno del 50% dei casi ha alterazioni liquorali e RMN
- <10% dei casi con LGI1 è associato a tumori (linfoma, ca polmonare)

Encefalite limbica con anticorpi anti-AMPA

- Quadro clinico e RMN tipico di encefalite limbica con ansietà e confabulazione
- In alcuni casi presentazione psichiatrica con confusione, agitazione, comportamento aggressivo
- In pazienti con sintomi psichiatrici isolati: RMN e CSF negativi con EEG alterato
- Associata a tumori, tumori polmonari e mammari
- Sintomi responsivi all'immunoterapia con ricadute frequenti e deficit cumulativi dopo ogni ricaduta
- Associata a tumori, tumori polmonari o mammari

Encefalite limbica con anticorpi anti-GABA_BR

- Nel 50% dei casi microcitoma polmonare (negativi per Hu) o tumori neuroendocrini
- Quadro clinico e RMN tipico di encefalite limbica
- Crisi convulsive parziali e frequenti, status epilepticus
- Prognosi migliore rispetto ad anti-Hu
- Alcuni casi con atonia cerebellare o interessamento del tronco cerebrale